

## SUBSTITUTIETHERAPIE BIJ PERIOPERATIEF STOPPEN VAN ORALE ANTICOAGULANTIA

Bij chirurgische ingrepen met hoog bloedingsrisico dient men de orale anticoagulanta te stoppen. Bij patiënten met hoog trombo-embolisch risico worden de vitamine K-antagonisten tijdelijk vervangen door een heparine met laag moleculair gewicht. Bij patiënten met gering trombo-embolisch risico lijkt tijdelijke substitutie van een oraal anticoagulans door een heparine met laag moleculair gewicht geen meerwaarde te bieden, en dit kan zelfs gepaard gaan met een verhoogd bloedingsrisico.

Bij chirurgische ingrepen bij patiënten behandeld met antitrombotica wordt men geconfronteerd met het wankel evenwicht tussen het trombo-embolisch risico enerzijds en het risico van bloedingen anderzijds. De vraag rijst dan ook of de antitrombotische behandeling al dan niet moet worden voortgezet tijdens de perioperatieve periode, en of – wanneer beslist wordt het anticoagulans te stoppen – moet gestart worden met een substitutietherapie. De aanpak van de antitrombotische behandeling tijdens de perioperatieve periode werd reeds besproken in de Folia van juni 2011, december 2011 en februari 2012. Naar aanleiding van recente publicaties<sup>1,2,3</sup>, komen we terug op de vraag of substitutietherapie met een heparine met laag moleculair gewicht (*low-molecular-weight heparins* of LMWH) al dan niet moet gestart worden bij perioperatief stoppen van orale anticoagulanta.

In deze tekst wordt aangenomen dat het *trombo-embolisch risico* hoog is in volgende situaties: mechanische mitralis-, tricuspidalis- of pulmonaalklepprothese; mechanische aortaklepprothese + voorkamerfibrillatie; mitraliskleplijden + voorkamerfibrillatie; antecedenten van hartembolie of systemische embolie; recente

(< 3 maanden) diepe veneuze trombose; perifere bypass-chirurgie met antecedenten van trombose.

De *risicofactoren voor bloedingen* zijn de volgende: hypertensie > 160 mmHg, nier- of leverfunctiestoornissen, antecedenten van CVA, antecedenten van of voorbeschiktheid tot bloedingen, instabiele INR, leeftijd > 65 jaar, gebruik van antiaggregantia, NSAID's of alcohol.

De *ingrepen met een gering bloedingsrisico* zijn: extracties van maximum twee tanden, cataractchirurgie en dermatologische ingrepen.

### Vitamine K-antagonisten (VKA)

*Ingrepen met gering bloedingsrisico*

Er wordt aangenomen dat de behandeling met VKA in principe kan worden voortgezet.

*Ingrepen met hoog bloedingsrisico*

In dit geval is het nodig de VKA tijdelijk te stoppen.

- Bij patiënten met hoog trombo-embolisch risico is het nodig de VKA tijdelijk te vervangen door een LMWH.
- Bij patiënten met gering trombo-embolisch risico is het nodig de VKA tijdelijk te stoppen maar de vraag of een substitutietherapie moet gestart worden, is niet duidelijke.

1 *BMJ* 2015;351:h2391 (doi:10.1136/bmj.h2391)

2 *NEJM* 2015;373:823-33 (doi:10.1056/NEJMoa1501035)

3 *JAMA Intern. Med.* 2015; 175:1163-8 (doi:10.1001/jamainternmed.2015.1843)

lijk te beantwoorden. Er is inderdaad slechts weinig goede evidentie ter ondersteuning van de aanbevelingen hierover. De niet-gerandomiseerde studies suggereren dat substitutie niet nodig is.

- Een gerandomiseerde gecontroleerde studie (BRIDGE<sup>2</sup>) vergeleek het effect van substitutietherapie met een LMWH ten opzichte van geen substitutietherapie tijdens de perioperatieve periode. De studie werd uitgevoerd bij 1.884 patiënten met voorkamerfibrillatie (met minstens één van de volgende CHADS<sub>2</sub>-risicofactoren: linkerhartfalen, hypertensie, leeftijd > 75 jaar, diabetes, antecedenten van CVA of TIA). De patiënten met hoog trombo-embolisch risico (bv. deze met hartklepprothese of met recente antecedenten van trombo-embolisch accident) waren van de studie uitgesloten. De resultaten toonden geen statistisch significant verschil qua incidentie van trombo-embolische accidenten tussen de groep die een LMWH had gekregen en de groep die geen substitutiebehandeling had gekregen (0,3 % versus 0,4 %), maar het risico van majeure bloedingen was groter in de groep die substitutietherapie had gekregen (3,2 % versus 1,3 %).
- De resultaten van de BRIDGE-studie komen overeen met deze van de tot op heden uitgevoerde niet-gerandomiseerde studies. Een nieuwe cohortstudie<sup>3</sup> versterkte onlangs deze conclusies. Deze studie werd uitgevoerd bij 1.178 patiënten behandeld met warfarine omwille van veneuze trombo-embolie. De meerderheid van de patiënten vertoonde een gering risico van recidief. De resultaten toonden geen statistisch significant verschil qua risico van recidief van

trombo-embolie tussen de groep die een substitutietherapie kreeg en de groep die geen substitutietherapie kreeg (0 versus 0,2 %), maar het bloedingsrisico was hoger bij de patiënten die een substitutietherapie kregen (2,7 % versus 0,2 %).

### **Nieuwe orale anticoagulantia (NOAC)**

Met de NOAC's is de vraag in verband met tijdelijke substitutie door een LMWH minder relevant, gezien de NOAC's een korte halfwaardetijd hebben. Dit laat toe de duur van het stoppen van de NOAC te beperken, en het effect van de behandeling treedt vlug op bij herstarten. De waarnemingen in bepaalde doeltreffendheidsstudies met NOAC's bij voorkamerfibrillatie zijn in overeenstemming met deze hypothese. Gecontroleerde studies opgezet om dit probleem te evalueren, ontbreken echter. Voor postoperatieve bloeding worden momenteel specifieke antidota ontwikkeld maar ze zijn nog niet beschikbaar in België (situatie op 29/03/16).

### **Besluit**

De resultaten van de studies die uitgevoerd werden met VKA, en het farmacokinetisch profiel van de NOAC's wijzen erop dat bij patiënten met een gering trombo-embolisch risico, tijdelijke substitutie van een oraal anticoagulans door een LMWH tijdens de perioperatieve periode geen meerwaarde biedt en zelfs kan gepaard gaan met een verhoogd bloedingsrisico. Hoewel nog niet alle vragen definitief zijn opgelost, pleiten de huidige gegevens niet voor systematische substitutietherapie bij perioperatief stoppen van orale anticoagulantia. In elk geval dient een risicobatenanalyse te gebeuren voor elke individuele patiënt.